

مقدمه

زایمان زودرس به ختم بارداری قبل از ۳۷ هفته کامل بارداری اطلاق می گردد.

پره مچوریتی یکی از شایعترین علل مرگ و میر دوران شیرخوارگی است. اخیراً میزان مرگ و میر نوزادان یکی از شاخص های بهداشتی برای مقایسه سیستم های بهداشتی شده است. کشورهای که میزان پره ترم بالاتری دارند، میزان مرگ و میر شیرخوراگی بالاتری نیز دارند.

شیرخوار پره ترم در دوران نوزادی نسبت به طیف گوناگونی از عوارض جدی پزشکی حساس است و همچنین عوارض آن در طول عمر وی تداوم می یابند. این عوارض به طور عمده از عدم بلوغ ارگان ها در اثر کوتاه شدن دوره ی بارداری شروع می شوند. عامل دیگر مرگ و میر و عوارض پره ترم لیبر، عبارت است: از مالفورماسیون های مادرزادی که در تولد های پره ترم بسیار شایع تر هستند. به عنوان مثال مابین سال های ۲۰۱۰ الی ۲۰۱۳ در بیمارستان پارکلند میزان مالفورماسیون های عمده ی تشخیص داده شده ۶۷ نفر به ازای هر ۱۰۰۰ تولد تک قلوئی زیر ۳۷ هفته بارداری بود. این میزان در میان موارد کمتر از ۳۸ هفته ۱۵ نفر به ازای ۱۰۰۰ مورد بوده که به طور تقریبی در گروه اول ۵ برابر گروه دوم بود.

پره مچوریتی شدید با میزان بالای مرگ و میر و موریدیتی جدی نوزادی همراه است. عقیده براین است که با به تاخیر انداختن زمان زایمان، زمان کافی برای درمان های مکمل که به بهبود نتایج بالینی نوزاد می انجامد، در دسترس قرار می گیرد و در مواردی که انقباضات رحم همراه با دیلاتاسیون و آفاسمان سرویکس وجود دارد، استفاده از توکولیز می تواند در نظر گرفته شود.

فصل ۱

بیان مساله

بیان مساله

زایمان پره ترم (Preterm labor) تولد نوزاد قبل از هفته ۳۷ بارداری می باشد.

موربیدیتی و مورتالیتی در نوزادان پره ترم بیشتر از نوزادان ترم است. میزان بروز عمومی زایمان زودرس در حدود ۱۵-۶٪ گزارش شده است. بطوریکه ۴۰ تا ۵۰ درصد از این موارد به طور خود بخودی و ۲۵ درصد موارد پس از پارگی زودرس پرده های جنینی اتفاق می افتد. طبق گزارشات موجود، سابقه قبلی زایمان زودرس، مهم ترین عامل خطر می باشد. (۱).

پره ماچوریتی شدید با میزان بالای مرگ و میر و موربیدیتی جدی نوزادی همراه است. عقیده بر این است که با به تاخیر انداختن زمان زایمان، زمان کافی برای درمان های مکمل که به بهبود نتایج بالینی نوزاد می انجامد، در دسترس قرار می گیرد و در مواردی که انقباضات رحمی همراه با دیلاتاسیون و افسمان سرویکس وجود دارد استفاده از توکولیز می تواند در نظر گرفته شود (۱).

امروزه سولفات منیزیم در اغلب مراکز درمانی به عنوان داروی خط اول درمان، جهت توقف انقباضات زودرس رحمی مورد استفاده قرار می گیرد. یون منیزیم درغلظت های بسیار زیاد می تواند قابلیت انقباضی میومتر را تغییر دهد. منیزیم در این عملکرد خود، به احتمال زیاد به عنوان آنتاگونیست کلسیم عمل می کند. از دیدگاه بالینی، منیزیم در دوزهای فارماکولوژیک می تواند لیبررا مهار کند. Steer و Petrie (۱۹۷۷)، چنین نتیجه گرفتند که تجویز داخل وریدی سولفات منیزیم (۴ گرم loading dose) و به دنبال آن انفوزیون مداوم ۲ گرم در ساعت) معمولاً سبب توقف لیبر می شود و میزان بروز فلج مغزی در آن نوزادان کاهش می یابد. (۱)

از دیگر عوامل دخیل در زایمان زودرس پروستاگلاندین ها می باشند به همین دلیل توجه چشمگیری به داروهای مهار کننده پروستاگلاندینها معطوف شده است. آنتاگونیست های پروستاگلاندین از طریق مهار ساخت پروستاگلاندینها و یا بلوک عملکرد آنها در اعضای هدف عمل می کنند. گروهی از آنزیمها که جمعاً پروستاگلاندین سنتتاز نامیده می شوند، مسئول تبدیل اسید آراشیدونیک آزاد به پروستاگلاندینها هستند. تعدادی از این داروها از جمله استیل سالیسیلات و ایندومتاسین، COX-1 و COX-2 را مهار می کنند و سلکسیب به طور اختصاصی فقط COX-2 را مهار می کند.(۲)

سلکسیب از مهارکننده های قوی آنزیم سیکلواکسیژناز است. آنزیم سیکلواکسیژناز باعث تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندینها می شود. حداقل دو ایزوفرم سیکلواکسیژناز وجود دارد (COX-1 و COX-2) تفاوت سلکسیب با سایر مهارکننده های سیکلواکسیژناز در این است که سلکسیب به صورت اختصاصی COX-2 را که در سلولهای التهابی است مهار میکند و به COX-1 که در سایر سلولها مانند سلولهای معده است تاثیری ندارد. این دارو با مهار سیکلواکسیژناز تولید پروستاگلاندین ها را کاهش می دهد و به این روش اثر ضد درد و التهاب خود را نشان می دهد (۲).

سلکسیب به دنبال مصرف خوراکی، ظرف ۳ ساعت به حداکثر غلظت پلاسمایی خود می رسد. مصرف آن همراه با غذا (به ویژه غذای چرب) باعث می گردد مدت زمان رسیدن به حداکثر غلظت دارو ۱ تا ۲ ساعت به تاخیر بیافتد، ولی میزان جذب دارو ۲۰٪-۱۰٪ بیشتر می شود. متابولیسم دارو عمدتاً کبدی بوده و متابولیت های آن غیرفعال می باشند (۲).

این دارو هرچند عوارض گوارشی کمتری از مهارکننده های غیراختصاصی سیکلواکسیژنار مانند دیکلوفناک و آسپرین دارد ولی عوارض کلیوی آنها مشابه مهارکننده های غیراختصاصی COX بوده است. با توجه به اینکه بروز COX-2 در میومتر و سرویکس پس از آغاز وضع حمل سبب انقباضات منطقه ای (فوندال) در میومتر می شود و سلکسیب مهار کننده اختصاصی COX-2 می باشد و عوارض کمتری نسبت به دیگر مهارکننده های پروستاگلاندین دارد و مصرف آن راحت تر است، بر آن شدیم در یک مطالعه کار آزمایی بالینی دوسوکور تاثیر اضافه کردن سلکسیب بر سولفات منیزیم را در رابطه با اثرشان بر پره ترم لیبر مقایسه کنیم تا گامی موثرتر در جهت جلوگیری از زایمان زودرس و عوارض جنینی ناشی از آن برداریم.

اهداف و فرضیات

الف) هدف اصلی: General Objective

افزودن داروی سلکسیب به سولفات منیزیم جهت پیشگیری از زایمان زودرس.

ب) اهداف فرعی: Specific Objective

۱) تعیین فراوانی زایمان زودرس در گروهی که سولفات منیزیم و سلکسیب و یا سولفات منیزیم و پلاسبو دریافت کرده اند (پس از گذشت ۲۴ ساعت)

۲) تعیین فراوانی نوع زایمان در دو گروه

۳) تعیین متوسط زمان کاهش انقباضات در دو گروه

۴) تعیین فراوانی عوارض مادری (تهوع، سردرد، تنگی نفس، راش، گرگرفتگی، عوارض قلبی، عوارض گوارشی) در دو گروه

۵) تعیین میانگین زمان اثر توکولیتیک در دو گروه

٦) تعیین میانگین زمان بین توقف درد و شروع زایمان در دو گروه

ج) اهداف کاربردی: **Applied Objective**

کاهش میزان زایمان زودرس و عوارض جنینی ناشی از آن

د) فرضیه پژوهش: **Hypothesis**

١) فراوانی زایمان زودرس در دو گروه متفاوت است.

٢) فراوانی نوع زایمان در دو گروه متفاوت است.

٣) میانگین زمان اثر توکولیتیک در دو گروه متفاوت است.

٤) میانگین زمان توقف درد و شروع زایمان در دو گروه متفاوت است.

٥) متوسط زمان کاهش انقباضات در دو گروه متفاوت است.

٦) عوارض دارویی در دو گروه متفاوت است.

فصل ۲

بررسی متون

بازنگری متون علمی:

۱. دکتر الهام نصیری پرمان مطالعه ای با عنوان مقایسه اثر سلبرکس و سولفات منیزیم در پیشگیری از

زایمان زودرس انجام داد:

این مطالعه در دانشگاه علوم پزشکی ایران در سال ۱۳۸۴-۱۳۸۳ در تهران و در بیمارستان حضرت رسول اکرم انجام شد. در این مطالعه که از نوع کارآزمایی نیمه تجربی می باشد، ۱۰۴ خانم باردار ۲۴-۳۴ هفته که با دردهای زودرس زایمانی مراجعه کرده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. به یک گروه از بیماران کپسول سلبرکس با دوز ۱۰۰ میلی گرم خوراکی داده شد و سپس انقباضات رحمی چک شد. تکرار دوز دارو ۱۲ ساعت بعد و به دنبال آن جمعاً تا ۴ دوز (۴۸ ساعت) ادامه یافت و گروه دیگر تحت درمان با منیزیم سولفات با دوز ۴ گرم در ابتدا و سپس ۲ g/h به شکل وریدی داده شد.

جواب به درمان در دو گروه بررسی شد. در صورت ورود به مرحله ی زایمانی و در واقع عدم پاسخ به دارو، دارو درمانی قطع شد. میانگین طول مدت زمان بین شروع مصرف دارو و قطع انقباضات در گروه دریافت کننده سلبرکس $4/1 \pm 1/4$ و در گروه دریافت کننده سولفات منیزیم $2/8 \pm 0/4$ بود و با اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. ($P=0/125$)

این دو دارو از لحاظ اثر بخشی در گروه دریافت کننده سولفات منیزیم با گروه سلبرکس اختلاف آماری معنی داری نداشتند. همچنین فراوانی وقوع زایمان زودرس بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری با هم نداشتند.

بنابراین در این تحقیق چنین نتیجه گیری شد که با توجه به اینکه موفقیت درمان سلبرکس و سولفات منیزیم تفاوتی با هم نداشتند، و با توجه به مزایای استفاده از سلبرکس و هزینه کمتر مصرف این دارو، می توان، برای

پیشگیری از زایمان زودرس این دارو را جانشین سولفات منیزیم کرد. (۳)

۲. نرگس مسلمی زاده مطالعه ای با عنوان مقایسه اثر سلکسیب و ایندومتاسین با سولفات منیزیم در پیشگیری از زایمان زودرس انجام داد.

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسوکور بود که بر روی ۴۰۰ بارداری تک قلو بین ۲۴ تا ۳۴ هفته که با تشخیص دردهای زایمان زودرس در زایشگاه بیمارستان آموزشی- درمانی امام خمینی (ره) ساری در طول سالهای ۸۹-۸۸ بستری شده بودند، انجام شد.

بیمارانی وارد مطالعه شدند، که بارداری تک قلو و کیسه آب سالم داشتند، به درمان با هیدراسیون و مسکن پاسخ نداده و دیلاتاسیون و افاسمان سرویکس در آنها رو به پیشرفت بود. بیماران به سه گروه دریافت کننده سولفات منیزیم ۱۲۹ نمونه (۳/۳۲٪)، ایندومتاسین ۱۳۳ نمونه (۳/۳۳٪) و سلکسیب ۱۳۸ نمونه (۵/۳۴٪) تقسیم شدند که انتخاب بیماران به طور تصادفی بود.

به گروه اول به عنوان گروه کنترل سولفات منیزیم با طول اثر نیم ساعته و با دوز ۴ گرم در ابتدا و به دنبال آن ۲ گرم در ساعت به صورت وریدی داده شد. در صورتی که از شدت و تعداد انقباضات پس از یک ساعت کاسته نمی شد دوز دارو به ۳ گرم در ساعت افزایش می یافت. همزمان شیاف پلاسبو بجای ایندومتاسین و کپسول پلاسبو بجای سلکسیب داده شد. به گروه دوم شیاف ایندومتاسین با دوز ۱۰۰ میلی گرم در آغاز و سپس ۵۰ میلی گرم رکتال هر ۸ ساعت با نیمه عمر ۴ ساعته داده شد به طوری که دوز تام ۲۴ ساعته به بیش از ۲۰۰ میلی گرم نمی رسید. همزمان در این گروه پلاسبوی سولفات منیزیم (آب مقطر) و کپسول پلاسبوی سلکسیب داده شد.

به گروه سوم یک کپسول سلکسیب ۱۰۰ میلی گرمی داده شد این دارو هر ۱۲ ساعت تکرار شد و در صورت داشتن پاسخ مناسب مصرف آن تا ۴۸ ساعت ادامه یافت. همزمان شیاف پلاسبوی ایندومتاسین و پلاسبوی سولفات منیزیم داده شد. بیماران هر یک ساعت از لحاظ انقباضات رحمی چک می شدند. اولین زمانی که شدت دردهای زایمانی کاهش می یافت به عنوان زمان شروع اثر دارو در نظر گرفته می شد. بیماران تا ۷۲ ساعت پس از شروع درمان از نظر حجم مایع آمنیوتیک و سرعت متوسط جریان خون مجرای شریانی سونوگرافی شدند.

میانگین زمان لازم برای اثر توکولیتیک در گروه دریافت کننده سلکسیب $156/3 \pm 38/7 \text{ min}$ و در گروه دریافت کننده ایندومتاسین $209/6 \pm 39/2 \text{ min}$ و در گروه دریافت کننده سولفات منیزیم $144/3 \pm 40/4 \text{ min}$ که تفاوت آماری معنی داری بین این سه گروه وجود داشت. ($P=0/0001$) در مجموع، $76/4\%$ از نمونه های در بین گروه های دریافت کننده سلکسیب و ایندومتاسین به توکولیتیک تراپی پاسخ دادند. تفاوت آماری در بین دو گروه معنی دار بود. ($P=0/039$) $77/3\%$ نمونه های که از ایندومتاسین و منیزیم سولفات به عنوان توکولیز استفاده کردند به درمان پاسخ دادند، تفاوت آماری در بین دو گروه معنی دار بود. ($P=0/002$). $87/9\%$ نمونه های که از سلکسیب و منیزیم سولفات به عنوان توکولیتیک استفاده کردند به توکولیز پاسخ دادند. ولی تفاوت آماری معنی داری که نشان دهنده برتری یکی از این داروها بر دیگری باشد مشاهده نشد ($P=0/24$)

در مجموع، این مطالعه نشان داد که سلکسیب و منیزیم سولفات دارای اثرات توکولیتیک مشابه بودند ولی هر دو نسبت به ایندومتاسین تاثیر بهتری داشتند و عوارض جانبی کمتری نسبت به ایندومتاسین داشتند (۴)

۳. مقایسه ایمنی مصرف سلکسیب و ایندومتاسین در درمان زایمان زودرس

استیکا و همکاران در سال ۲۰۰۲ در ایالات متحده به مقایسه ایمنی و تاثیر مصرف سلکسیب و ایندومتاسین در پیشگیری از زایمان زودرس پرداختند.

۲۴ زن بین هفته های ۲۴-۳۴ بارداری با تشخیص زایمان زودرس بستری شدند. به دو گروه دریافت کننده ی سلکسیب (۱۲ نفر) و دریافت کننده ی ایندومتاسین (۱۲ نفر) تقسیم شدند.

به گروه اول کپسول سلکسیب ۱۰۰ میلی گرمی هر ۱۲ ساعت تا ۴۸ ساعت داده شد همزمان شیاف رکتال پلاسبو به جای ایندومتاسین داده شد و هر ۶ ساعت کپسول پلاسبو داده شد.

به گروه دوم در ابتدا شیاف ایندومتاسین ۱۰۰ میلی گرمی و سپس هر ۶ ساعت کپسول ایندومتاسین ۵۰ میلی گرمی تا ۴۸ ساعت داده شد. همزمان کپسول پلاسبو به جای سلکسیب هر ۱۲ ساعت داده شد و جواب به درمان بررسی شد

نتایج نشان داد که میانگین اثر توکولیتیک در ایندومتاسین $13.1 \pm 3.2h$ و در سلکسیب $13.3 \pm 5.7h$ بود. که از نظر آماری معنی دار نبودند.

هر دو دارو در ایجاد یک سطح نگهدارنده توکولیز دارای اثرات مشابه بودند و عوارض جانبی مادری یا نوزادی وجود نداشت.

سرعت متوسط جریان خون مجرای شریانی در نمونه های استفاده کننده از ایندومتاسین پس از ۲۴ ساعت بطور معنی داری ($P=0/02$) از سطح پایه افزایش یافت در حالیکه چنین وضعیتی پس از مصرف سلکسیب مشاهده نشد. هر دو دارو با کاهش حجم مایع آمنیوتیک همراه بودند که البته در مورد داروی ایندومتاسین بیشتر بود. (۵)

۴. تاثیر ایندومتاسین و سولینداک (سلکسیب) در درمان زایمان زودرس توسط کارلان و همکاران

کارلان و همکاران در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی به مقایسه اثر بخشی و ایمنی سولینداک و ایندومتاسین در درمان زایمان زودرس پرداختند.

در این مطالعه ۳۶ خانم باردار، باتشخیص زایمان زودرس بستری شدند، بعد از شکست در تلاش اولیه برای درمان با سولفات منیزیم، به دو گروه مساوی دریافت کننده ایندومتاسین و سولینداک (مهار کننده ی انتخابی COX2) تقسیم شدند. گروه اول کپسول ۱۰۰ میلی گرمی ایندومتاسین به صورت خوراکی و سپس هر ۴ ساعت ۲۵ میلی گرم خوراکی تا ۴۸ ساعت دریافت کردند. گروه دوم کپسول سولینداک ۲۰۰ میلی گرمی هر ۱۲ ساعت تا ۴۸ ساعت دریافت کردند و جواب به درمان بررسی شد.

میانگین زمان اثر توکولیتیک (ساعت) در گروه دریافت کننده ی ایندومتاسین $3.5 \pm 1.5h$ و در گروه دریافت کننده ی سولینداک $3.6 \pm 1.4h$ بود که از نظر آماری معنی دار نبودند. داروها موفقیت مشابهی را در به تاخیر انداختن زایمان زودرس به مدت ۴۸ ساعت تا ۷ روز داشتند.

مطالعه ای که در رابطه با عوارض جنینی انجام شد، نشان داد که سرعت جریان خون مجرای شریانی در جنین هایی که ایندومتاسین دریافت کرده بودند، افزایش یافته است و حجم مایع آمنیوتیک نیز در دریافت کنندگان ایندومتاسین در مقایسه با سولینداک کمتر بوده است.

این مطالعه نشان داد که سولینداک که یک مهار کننده ی انتخابی COX-2 است، در به تاخیر انداختن زایمان زودرس مشابه ایندومتاسین است ولی در مقایسه با ایندومتاسین تاثیر کمتری بر حجم مایع آمنیوتیک دارد و نیز تاثیر کمتری بر افزایش سرعت متوسط جریان خون مجرای شریانی دارد. (۶)

۵. **Khanprakob T** در یک مطالعه کار آزمایی تصادفی در مورد مهار کننده های سیکلواکسیژناز

(COX) اینگونه بیان کرد که:

یک کارآزمایی تصادفی شده (شامل ۹۸ زن) در تایلند در بیمارستان khon kean با سن حاملگی ۲۶-۳۲ هفته از سال ۲۰۰۹-۲۰۱۲ انجام شد. بیماران به دو گروه ۵۱ نفره (رفکوکسیب) و ۴۷ نفره (پلاسبو) تقسیم شدند که هرگروه کپسول رفکوکسیب به صورت خوراکی ۱۲ میلی گرمی یا پلاسبو روزانه تا ۳۲ هفته سن حاملگی دریافت کردند و جواب به درمان پیگیری شد.

نتایج به دو قسمت اولیه و ثانویه تقسیم شد در نتایج اولیه به نظر می رسید خطر زایمان زودرس در مورد رفکوکسیب بیشتر از پلاسبو باشد. (RR 1.65, 95% CI 1.11 to 2.45, analyse 1.1).

نتایج ثانویه نشان داد که گروه رفکوکسیب با خطر بالای پارگی پرده های زودرس جنینی (PPROM) در مقایسه با گروه پلاسبو قرار دارد. (RR 2.46, 95% CI 1.28 to 4.73, trial 1,98 woman). همچنین ریسک کم شدن مایع آمنیوتیک افزایش یافته بود اما یک هفته پس از درمان به مقدار نرمال بازگشت. (RR=8.29)

در این مطالعه اختلاف آماری بین گروه رفکوکسیب و گروه پلاسبو در پیشگیری از زایمان زودرس قبل از ۳۲ هفته بارداری دیده نشد. (P=0/47) افزایش قابل توجهی در سرعت جریان خون مجرای شریانی دیده شد. در راستای این مطالعه عوارض جنینی مثل ICH (RR=1.37) و مجرای شریانی باز (RR=0/92) و نار سایی خفیف دریچه تریکوسپید (RR=0/92) و انتروکولیت نکروزان NEC (RR=2.77) دیده شد. در مجموع استفاده از رفکوکسیب باعث افزایش خطر زایمان زودرس می شد.

در این مطالعه چنین نتیجه گیری شد که استفاده از رفکوکسیب باعث افزایش خطر زایمان زودرس می شود.

و هیچ تفاوت آماری درموربیدیتی و مورتالیتی نوزادی یا پذیرش در NICU دیده نشد. رفکوکسیب خطر PPRM را افزایش می داد، همچنین باعث الیگوهمیدرامینیوس و کاهش ادرار جنین می شد اما این تاثیرات باقطع درمان برگشت پذیر بودند. نمونه های محدود این مطالعه نشان می دهد رفکوکسیب مهار کننده ی COX-2 ممکن است خطر زایمان زودرس را افزایش دهد ولی مطالعات بیشتری مورد نیاز است و تحقیقات آینده باید شامل پیگیری وضعیت نوزادان برای بررسی اثر کوتاه مدت و بلند مدت مهارکننده های COX باشد.

فصل ۳

روش تحقیق

روش اجرای پژوهش

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسوکور می باشد که در بیمارستان کوثر وابسته به دانشگاه علوم پزشکی قزوین از خرداد ۱۳۹۲ تا اسفند ۱۳۹۳ انجام شد. بیماران مورد مطالعه ۱۶۴ خانم باردار با تشخیص لیبر زودرس بودند که با شرایط زیر وارد مطالعه شدند:

۱- سن حاملگی بین ۳۴-۲۴ هفته

۲- بارداری تک قلویی با جنین زنده

۳- کیسه آب سالم

۴- دارای حداقل ۸ انقباض در ۱ ساعت با مدت بیش از ۳۰ ثانیه با ثبت توکومتري

معیارهای خروج از مطالعه:

۱- پارگی کیسه آب

۲- وجود علائم دال بردکولمان، جفت سرراهی، کوریوآمینیونیت (مانند تب) بر اساس سونوگرافی و شواهد

بالینی

۳- دیلاتاسیون بیش از ۲ سانتی متر

۴- سابقه ی حساسیت به سلکسیب و یا واکنش آلرژی به سولفونامیدها و NSAID ها

۵- فشارخون بیشتر از ۱۲۰/۸۰

۶- افاسمان بیش از ۸۰٪

۷- خونریزی واژینال

۸- مصرف سیگاروالکل

۹- سابقه مصرف هرگونه دارو در حاملگی به جزمکمل های دارویی

۱۰- آنومالی های جنینی

۱۱- آنومالی های رحمی

۱۲- پلی هیدرامینیوس و الیگوهایدرامینیوس

۱۳- فتال دیسترس

۱۴- IUGR

۱۵- موارد مادری یا جنینی که نیاز به ختم حاملگی دارد.

۱۶- طی ۲۴ ساعت گذشته توکولیتیک دیگری دریافت کرده باشد.

روش اجرا

در ابتدای ورود به مطالعه شرح حال کاملی شامل سن، پاریتی، گراویتی، سن بارداری بر اساس LMP، و سونوگرافی اوایل بارداری، زمان شروع درد های زایمانی، سابقه زایمان زودرس در بارداری قبلی، تاریخچه طبی بیمار در گذشته و داروهای مصرفی و نیز حساسیتهای داروئی از بیمار گرفته شد و در پرسشنامه خود ساخته ثبت شد.

مشخصات بالینی بیمار شامل: نبض، فشار خون، درجه حرارت، ضربان قلب جنین، تعداد انقباضات رحمی در ساعت و مدت هر انقباض توسط توکومتري، و معاینه واژینال با دست، جهت تعیین میزان دیلاتاسیون، پرزنتاسیون و نیز Station انجام گرفت.

بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند پس از آگاهی از اهداف مطالعه و رویت و امضای رضایت نامه وارد مطالعه شدند.

. کلیه مادران به صورت تصادفی با استفاده از کارت های رنگی به دو گروه A(دریافت کننده سولفات منیزیم و سلکسیب) و گروه B (گروه دریافت کننده ی سولفات منیزیم و پلاسبو) تقسیم شدند.

نمونه هایی که وارد مطالعه شدند همگی تحت درمان Conservative استراحت و هیدراتاسیون با 500 CC سرم به صورت bulus در عرض ۵/۰ ساعت قرار گرفتند و به تمام بیماران آمپول بتامازون ۱۲ میلی گرم به صورت عضلانی به فاصله ی ۲۴ ساعت تا دو دوز تزریق شد. در صورتی که پس از این مدت انقباضات رحمی همچنان ادامه می یافت (به میزان حداقل ۸ انقباض در ساعت)؛ فرم اطلاعاتی در مورد هر بیمار پر می شد.

بیماران به دو گروه دریافت کننده سولفات منیزیم با کپسول سلکسیب ۱۰۰ میلی گرمی و سولفات منیزیم با کپسول پلاسبو تقسیم می شدند. اولین بیمار به صورت تصادفی انتخاب شد و بقیه به صورت یک در میان در دو گروه فوق قرار گرفتند، به گروه اول سولفات منیزیم و سلکسیب داده شد و به گروه دوم سولفات منیزیم و پلاسبو داده شد. سولفات منیزیم با طول اثر نیم ساعته و با دوز ۴ گرم (Loading dose) و به دنبال آن دو گرم در ساعت به صورت وریدی داده شد

همزمان با شروع سولفات منیزیم، یک کپسول سلکسیب ۱۰۰ میلی گرمی ساخت شرکت تولید دارو یا کپسول پلاسبو به بیمار داده می شد. نیمه عمر متوسط سلکسیب ۱۱ ساعت و پیک اثر آن ۳ ساعت بود. بیماران هر یک ساعت از لحاظ انقباضات رحمی چک می شدند.

اولین زمانی که دردهای زایمانی کاهش می یافت به عنوان شروع اثر دارو و کاهش انقباضات در نظر گرفته می شد، اگر چنانچه بعد از ۸ ساعت دردهای رحمی متوقف نمی شد کپسول سلکسیب ۱۰۰ میلی گرمی یا پلاسبو دیگری هر ۸ ساعت تا ۲۴ ساعت به بیمار داده می شد و اگر تا ۲۴ ساعت پس از شروع درمان، انقباضات رحمی متوقف نمی شد و دیلاتاسیون و افسمان بیمار رو به پیشرفت بود به عنوان شکست درمان ثبت می شد

و درمان متوقف می شد و در صورت اجتناب ناپذیر بودن زایمان، بارداری خاتمه داده می شد. و عوارض جانبی دارو ثبت می شد و در صورت عدم تحمل دارو بیمار از مطالعه حذف می شد.

در هنگام ترخیص به شرکت کنندگان توصیه شد که از مصرف هر گونه دارو غیر از آهن و ویتامین های ضروری خودداری نموده و در صورت بروز درد، سریعاً مراجعه نمایند. کلیه نمونه ها تا زمان زایمان پیگیری شدند

جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری (Sampling Procedures)

حجم نمونه: با توجه به فرمول ذیل حجم نمونه در هر گروه ۸۲ نفر محاسبه گردید.

$$N = \frac{n}{1} - L \times \frac{2 \left(z_{\frac{\alpha}{2}} + z_{\beta} \right)^2 \times \delta^2}{(\mu_1 - \mu_2)} \approx 82$$

$$z_{\frac{\alpha}{2}} = 95\% = 1.96$$

$$z_{\beta} = 2$$

$$\delta_1 = 2$$

و

$$\delta_2 = 2.64$$

$$\mu_1 = 5.1$$

$$\mu_2 = 6.1$$

روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها:

داده ها با استفاده از پرسشنامه و چک لیست جمع آوری و با نرم افزار آماری SPSS v16 وارد کامپیوتر شده و نتایج توصیفی (فراوانی، میانگین و انحراف معیار) محاسبه و تحلیل ها با استفاده از آزمون Fisher-t و Chi Square test و تحلیل شد. سطح معنی دار آماری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد..

متغیرها

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی		کیفی		تعریف علمی	مقیاس
			پیوسته	گسسته	اسمی	رتبه ای		
سن مادر	×			×			سن تقریبی بیمار بر اساس پرونده	J/L
پاریتی	×			×			تعداد حاملگی های بالای ۲۰ هفته	عدد
گراویتی	×							
سن بارداری در زمان زایمان	×			×			زمان بارداری برحسب LMP یا سونوگرافی سه ماهه اول بارداری	هفته/روز
نوع زایمان	×				×		طبیعی/سزارین	
میانگین زمان اثرتوکولیتیک		×	×					
میانگین زمان بین توقف درد و شروع زایمان		×		×				
میانگین زمان کاهش انقباضات		×		×				

فصل ۴

یافته ها

یافته ها:

میانگین سن مادر (سال) در گروه مورد $27 \pm 5/56y$ و در گروه شاهد $27/59 \pm 5/82y$ که با استفاده از آزمون تی مستقل تفاوت معنی داری نداشت. ($P = 0/503$)

میانگین گراویتی در گروه مورد $2/08 \pm 1/13$ در گروه شاهد $1/93 \pm 0/98$ که با استفاده از آزمون تی مستقل تفاوت معنی داری نداشت. ($P = 0/374$)

میانگین پاریتی در گروه مورد $1/75 \pm 1/2$ و در گروه شاهد $1/53 \pm 0/8$ که با استفاده از آزمون تی مستقل تفاوت معنی داری نداشت. ($P = 0/343$)

سابقه زایمان زودرس در گروه شاهد $6/1\%$ و در گروه مورد $9/8\%$ بود که با استفاده از آزمون دقیق فیشر تفاوت آماری معنی داری نداشت ($P = 0/565$)

نوع زایمان در گروه شاهد 28% سزارین و 72% زایمان طبیعی در گروه مورد $23/2\%$ سزارین و $76/8\%$ زایمان طبیعی بود که با استفاده از آزمون دقیق فیشر تفاوت آماری معنی داری نداشت ($P = 0/592$).

عوارض دارویی در در گروه مورد $52/4\%$ و گروه شاهد $45/1\%$ بود که با استفاده از آزمون کای اسکوئر تفاوت آماری معنی داری نداشت ($P = 0/642$). عوارض دارویی نمونه ها در حدی نبودند که از مطالعه خارج شوند.

متوسط زمان کاهش انقباضات در گروه مورد $9/45 \pm 4/94h$ و در گروه شاهد $12/33 \pm 4/93h$ که در دو گروه تفاوت داشت که با استفاده از آزمون تی مستقل تفاوت معنی داری داشت. ($P = 0/000$)

میانگین زمان اثر توکولیتیک در گروه مورد $9/13 \pm 5/26h$ و در گروه شاهد $12 \pm 5/32h$ که در دو گروه تفاوت داشت که با استفاده از آزمون تی مستقل تفاوت معنی داری داشت. ($P = 0/001$)

میانگین زمان بین توقف درد و شروع زایمان در گروه مورد $32/4 \pm 23/3d$ و در گروه شاهد $21/5 \pm 14/68d$ که در دو گروه تفاوت داشت که با استفاده از آزمون تی مستقل تفاوت معنی داری داشت. ($P = 0/003$)

فراوانی زایمان زودرس در گروه شاهد $56/1\%$ و در گروه مورد $37/8\%$ بود که با استفاده از آزمون دقیق فیشر تفاوت آماری معنی داری داشت ($P = 0/028$).

میانگین سن بارداری بر اساس LMP و سونوگرافی اوایل بارداری در گروه مورد $225/35 \pm 36/92d$ و در گروه شاهد $216/8 \pm 28/47d$ که در دو گروه تفاوت داشت که با استفاده از آزمون تی مستقل تفاوت معنی داری نداشت. ($P = 0/099$)

جداول

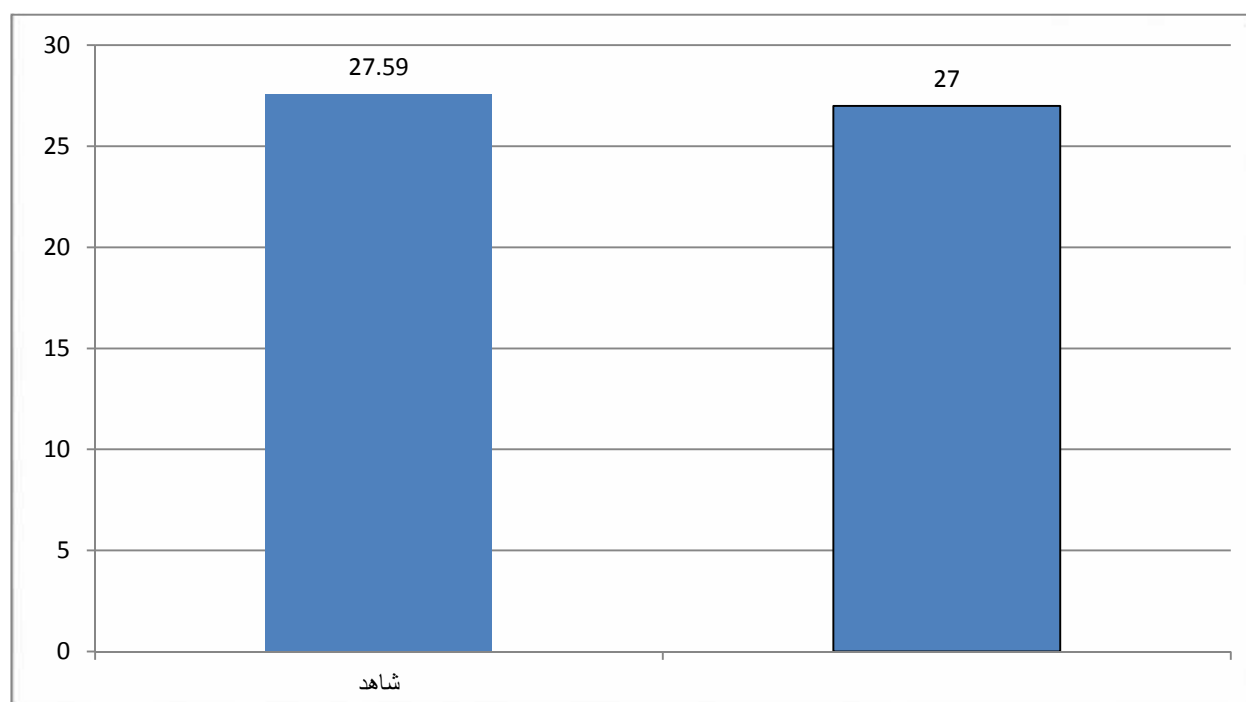
ونمودارها

جدول ۱- مقایسه میانگین سن مادر(سال) در دو گروه مورد بررسی

سطح معنی داری (p value)	مقدار ملاک آزمون (t)	مورد		شاهد		گروه
		معیار \pm	انحراف میانگین	معیار \pm	انحراف میانگین	
۰/۵۰۳	۰/۶۷۲	۲۷±۵/۵۶		۲۷/۵۹±۵/۸۲		سن مادر

میانگین سن مادر(سال) در گروه مورد ۲۷±۵/۵۶ و در گروه شاهد ۲۷/۵۹±۵/۸۲ که در دو گروه تفاوت کمی

داشت که با استفاده از آزمون تی مستقل تفاوت معنی داری نداشت ($P > 0/05$).



نمودار ۱- مقایسه میانگین سن مادر در دو گروه مورد بررسی

جدول ۲- مقایسه میانگین پاریتی در دو گروه مورد بررسی

گروه	شاهد	مورد	مقدار	سطح معنی داری (p value)
			ملاک آزمون (t)	
	انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین		
پاریتی	$1/75 \pm 1/02$	$1/53 \pm 0/8$	$0/924$	$0/343$

میانگین پاریتی در گروه مورد $1/52 \pm 0/8$ و در گروه شاهد $1/75 \pm 1/02$ که در دو گروه تفاوت کمی داشت که با استفاده از آزمون تی مستقل تفاوت معنی داری نداشت ($P > 0/05$).

جدول ۳- مقایسه میانگین گراویتی در دو گروه مورد بررسی

گروه	شاهد	مورد	مقدار	سطح معنی داری (p value)
			ملاک آزمون (t)	
	انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین		
گراویتی	$2/08 \pm 1/13$	$1/93 \pm 0/98$	$0/791$	$0/374$

میانگین گراویتی در گروه مورد $1/93 \pm 0/98$ و در گروه شاهد $2/08 \pm 1/13$ که با استفاده از آزمون تی مستقل تفاوت معنی داری نداشت ($P > 0/05$).

جدول ۴- مقایسه توزیع فراوانی افراد مورد بررسی بر حسب سابقه زایمان زودرس در دو گروه

گروه	سابقه زایمان زودرس			جمع
	شاهد	تعداد	بلی	خیر
شاهد	تعداد	۵	۷۷	۸۲
	درصد	۶/۱	۹۳/۹	۱۰۰
مورد	تعداد	۸	۷۴	۸۲
	درصد	۹/۸	۹۰/۲	۱۰۰
جمع	تعداد	۱۳	۱۵۱	۱۶۴
	درصد	۷/۹	۹۲/۱	۱۰۰
نتیجه آزمون آماری				Fisher p=۰/۵۶۵

سابقه زایمان زودرس در گروه شاهد ۶/۱٪ و در گروه مورد ۹/۸٪ بود که با استفاده از آزمون دقیق فیشر

تفاوت آماری معنی داری نداشت ($P > ۰/۰۵$).

جدول ۵- مقایسه توزیع فراوانی افراد مورد بررسی بر حسب نوع زایمان در دو گروه

نوع زایمان	سزارین	طبیعی	جمع	گروه	
				شاهد	مورد
تعداد	۲۳	۵۹	۸۲	شاهد	مورد
	درصد	۲۸	۷۲		
تعداد	۱۹	۶۳	۸۲	تعداد	درصد
	درصد	۲۳/۲	۷۶/۸		
تعداد	۴۲	۱۲۲	۱۶۴	تعداد	درصد
	درصد	۲۵/۶	۷۴/۴		
Fisher p=۰/۵۹۲				نتیجه آزمون آماری	

نوع زایمان گروه شاهد ۲۸٪ سزارین و ۷۲٪ زایمان طبیعی در گروه مورد ۲۳/۲٪ سزارین و ۷۶/۸٪ زایمان

طبیعی بود که با استفاده از آزمون دقیق فیشر تفاوت آماری معنی داری نداشت ($P > 0.05$).

جدول ۶- مقایسه توزیع فراوانی افراد مورد بررسی بر حسب عوارض دارویی در دو گروه

عوارض گروه	تپو ع	سر درد	تنگی نفس	گر گرفته گی	گوارشی	بدون عوارض	قلبی	تنگی نفس	جمع
شاهد	تعداد	۲	۳	۲	۲۷	۳	۴۵	۰	۸۲
	درصد	۲/۴	۳/۷	۲/۴	۳۲/۹	۳/۷	۵۴/۹	۰	۱۰۰
مورد	تعداد	۳	۵	۱	۲۹	۴	۳۹	۱	۸۲
	درصد	۳/۷	۶/۱	۱/۲	۳۵/۴	۴/۸	۴۷/۶	۱/۲	۱۰۰
جمع	تعداد	۵	۸	۳	۵۶	۷	۸۴	۱	۱۶۴
	درصد	۳	۴/۹	۱/۸	۳۴/۱	۴/۳	۵۱/۳	۰/۶	۱۰۰
نتیجه آزمون آماری									$p=0/642$ و $\chi^2=0/885$

عوارض دارویی در گروه شاهد ۱/۴۵٪ و در گروه مورد ۴/۵۲٪ بود که با استفاده از آزمون کای اسکوئر

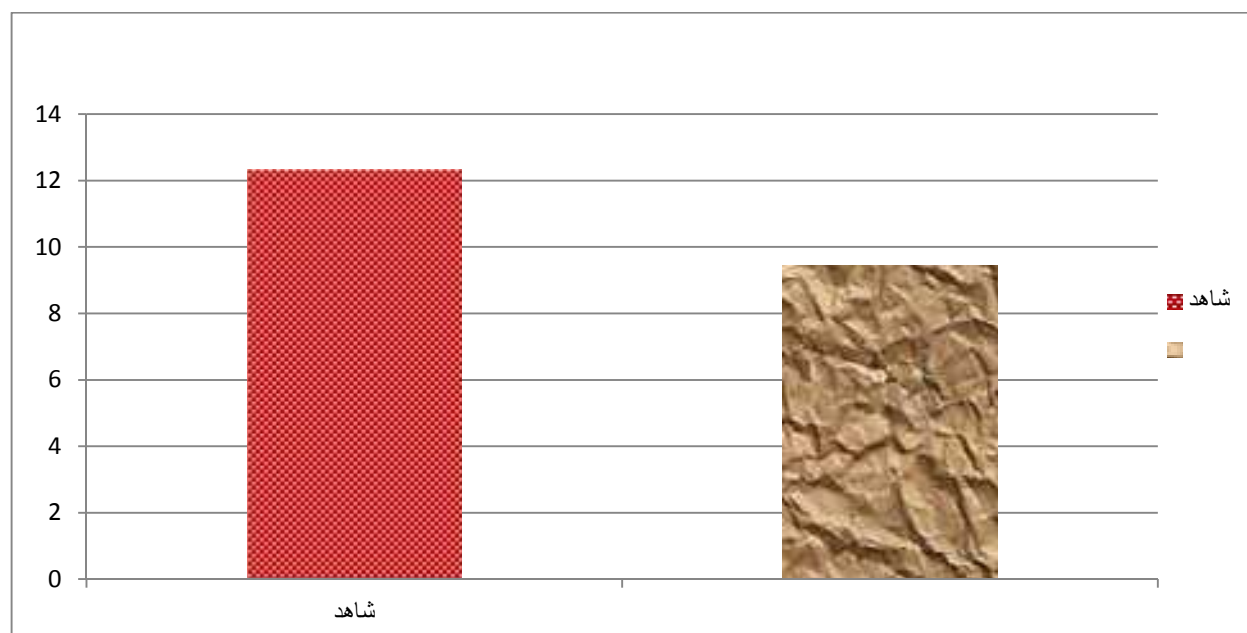
تفاوت آماری معنی داری نداشت ($P > 0/05$).

جدول ۷- مقایسه متوسط زمان کاهش انقباضات (ساعت) در دو گروه مورد بررسی

سطح معنی داری (p value)	مقدار ملاک آزمون (t)	مورد	شاهد	گروه
		انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	
۰/۰۰۰	۳/۷۴	۹/۴۵ \pm ۴/۹۴	۱۲/۳۳ \pm ۴/۹۳	متوسط زمان کاهش انقباضات

متوسط زمان کاهش انقباضات (ساعت) در گروه مورد ۹/۴۵ \pm ۴/۹۴ و در گروه شاهد ۱۲/۳۳ \pm ۴/۹۳ که در دو

گروه تفاوت داشت که با استفاده از آزمون تی مستقل تفاوت معنی داری داشت. ($P < ۰/۰۵$).



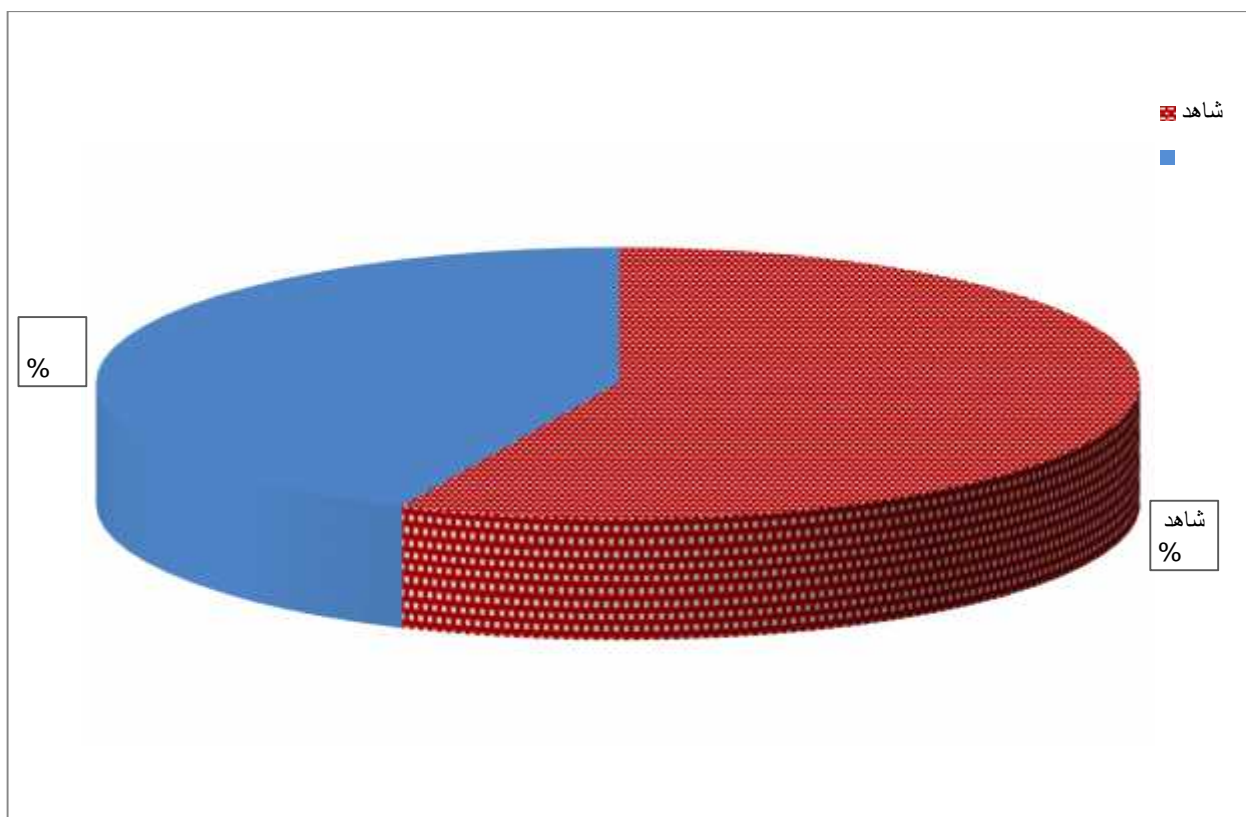
نمودار ۲- مقایسه متوسط زمان کاهش انقباضات در دو گروه مورد بررسی

جدول ۸- مقایسه متوسط زمان اثر توکولیتیک (ساعت) در دو گروه مورد بررسی

سطح معنی داری (p value)	مقدار ملاک آزمون (t)	مورد		شاهد		گروه
		معیار \pm	انحراف میانگین	معیار \pm	انحراف میانگین	
۰/۰۰۱	۳/۴۸	۹/۱۳ \pm ۵/۲۶		۱۲ \pm ۵/۳۲		زمان اثر توکولیتیک

میانگین زمان اثر توکولیتیک در گروه مورد ۹/۱۳ \pm ۵/۲۶ و در گروه شاهد ۱۲ \pm ۵/۳۲ که در دو گروه تفاوت

داشت که با استفاده از آزمون تی مستقل تفاوت معنی داری داشت ($P < ۰/۰۵$).



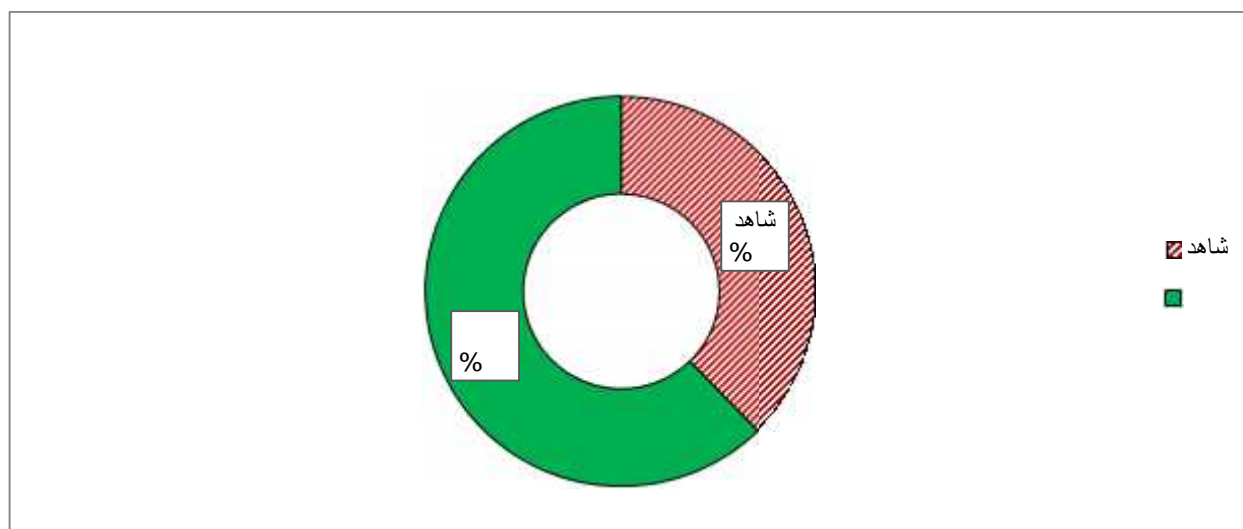
نمودار ۳- مقایسه متوسط زمان اثر توکولیتیک در دو گروه مورد بررسی

جدول ۹- مقایسه متوسط زمان بین توقف درد و شروع زایمان (روز) در دو گروه مورد بررسی

سطح معنی داری (p value)	مقدار ملاک آزمون (t)	مورد		شاهد	گروه
		معیار \pm	انحراف میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	
۰/۰۰۳	-۳/۴۳	۳۲/۴ \pm ۲۳/۳		۲۱/۵ \pm ۱۴/۶۸	زمان بین شروع و توقف زایمان (هفته)

میانگین زمان بین توقف درد و شروع زایمان (روز) در گروه مورد ۳۲/۴ \pm ۲۳/۳ و در گروه شاهد ۲۱/۵ \pm ۱۴/۶۸

که در دو گروه تفاوت داشت که با استفاده از آزمون تی مستقل تفاوت معنی داری داشت ($P < ۰/۰۵$).



نمودار ۴- مقایسه متوسط زمان بین توقف درد و شروع زایمان (هفته) در دو گروه مورد بررسی

جدول ۱۰- مقایسه توزیع فراوانی افراد مورد بررسی بر حسب زایمان زودرس در دو گروه

زایمان زودرس		بلی	خیر	جمع	گروه
شاهد	تعداد				
	درصد	۵۶/۱	۴۳/۹	۱۰۰	
	تعداد	۴۶	۳۶	۸۲	
مورد	درصد	۳۷/۸	۶۲/۲	۱۰۰	
	تعداد	۳۱	۵۱	۸۲	
جمع	درصد	۴۷	۵۳	۱۰۰	
	تعداد	۷۷	۸۷	۱۶۴	
نتیجه آزمون آماری					Fisher p=۰/۰۲۸

فراوانی زایمان زودرس در گروه شاهد ۵۶/۱٪ و در گروه مورد ۳۷/۸٪ بود که با استفاده از آزمون دقیق فیشر تفاوت آماری معنی داری داشت ($P < ۰/۰۵$).

جدول ۱۱- مقایسه میانگین سن بارداری بر اساس LMP و سونوگرافی اوایل بارداری در دو گروه مورد

بررسی

سطح معنی داری (p value)	مقدار ملاک آزمون (t)	مورد	شاهد	گروه
		انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	
۰/۰۹۹	-۱/۶۶	۲۲۵/۳۵ \pm ۳۶/۹۲	۲۱۶/۸ \pm ۲۸/۴۷	سن بارداری بر اساس LMP و سونوگرافی اوایل بارداری

میانگین سن بارداری بر اساس LMP و سونوگرافی اوایل بارداری در گروه مورد ۲۲۵/۳۵ \pm ۳۶/۹۲ و در

گروه شاهد ۲۱۶/۸ \pm ۲۸/۴۷ که با استفاده از آزمون تی مستقل تفاوت معنی داری نداشت ($P > ۰/۰۵$).

فصل ۵

بحث و نتیجه گیری

بحث و نتیجه گیری

براساس مطالعه ای که ما انجام دادیم، فراوانی زایمان زودرس در گروه مورد ۳۷/۸٪ و در گروه شاهد ۵۶/۱٪ بود که اختلاف آماری معنی داری وجود داشت ($P=0/028$) و میانگین زمان بین توقف درد و شروع زایمان و همین طور میانگین متوسط زمان کاهش انقباضات و میانگین اثر توکولیتیک، اختلاف آماری معنی داری داشتند. ($P<0/05$). پس نتیجه می گیریم که اضافه کردن سلکسیب به سولفات منیزیم تفاوت قابل توجهی در پیشگیری از زایمان زودرس نسبت به توکولیتیک های دیگر دارد.

دکترالهام نصیری پرمان بر روی مقایسه اثر سلبرکس و سولفات منیزیم در پیشگیری از زایمان زودرس مطالعه کرد.

در مطالعه ی ایشان داروی سلبرکس و سولفات منیزیم از لحاظ اثر بخشی تفاوت آماری معنی داری نداشتند. همچنین فراوانی وقوع زایمان زودرس بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری با هم نداشتند.

به دلیل اینکه سلبرکس (سلکسیب) مهار کننده ی COX-2 می باشد و به اندازه سولفات منیزیم در پیشگیری از زایمان زودرس موثر است، افزودن آن به سولفات منیزیم در به تاخیر انداختن زایمان زودرس موثرتر از سولفات منیزیم یا سلکسیب به تنهایی می باشد.

این مطالعه از جهت تاثیر مثبت سلکسیب در به تاخیر انداختن زایمان زودرس با مطالعه ما همخوانی دارد. و به دلیل اینکه نمونه های ما بیشتر بود و مطالعه ما دوسوکور بود بر افزایش اعتبار و قابلیت اطمینان آن می افزاید.

استیکا و همکاران به مقایسه ایمنی و تاثیر مصرف سلکسیب و ایندومتاسین در درمان زایمان زودرس پرداختند. هر دو دارو در ایجاد یک سطح نگهدارنده توکولیز دارای اثرات مشابه بودند.

سرعت متوسط جریان خون مجرای شریانی در نمونه های استفاده کننده از ایندومتاسین پس از ۲۴ ساعت بطور

معنی داری از سطح پایه افزایش یافت در حالی که چنین وضعیتی پس از مصرف سلکسیب مشاهده نشد.

هر دو دارو با کاهش حجم مایع آمنیوتیک همراه بودند که البته در مورد داروی ایندومتاسین بیشتر بود.

در این مطالعه سلکسیب که مهار کننده ی انتخابی COX-2 و ایندومتاسین که مهار کننده ی غیر انتخابی COX

بود، مقایسه شدند و اثر بخشی هر دو به عنوان توکولیز یکی بود ولی سلکسیب نسبت به ایندومتاسین از

عوارض جنینی کمتری برخوردار بود.

باتوجه به این نتایج، مطالعه ی مآثر بخشی هرچه بیشتر اضافه کردن سلکسیب به سولفات منیزیم، در به تاخیر

انداختن زایمان زودرس را تحقق می بخشد.

این مطالعه از جهت تاثیر مثبت سلکسیب در به تاخیر انداختن زایمان زودرس با مطالعه ما همخوانی دارد.

کارلان و همکاران در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی به مقایسه اثر بخشی وایمی سولینداک و ایندومتاسین

در درمان زایمان زودرس پرداختند.

داروها موفقیت مشابهی را در به تاخیر انداختن زایمان به مدت ۴۸ ساعت تا ۷روز داشتند.

مطالعه ای که در رابطه با عوارض جنینی انجام شد، نشان داد که سرعت جریان خون مجرای شریانی در جنین

هایی که ایندومتاسین دریافت کرده بودند، افزایش یافته است و حجم مایع آمنیوتیک نیز در دریافت کنندگان

ایندومتاسین نسبت به سولینداک کمتر بوده است.

در این مطالعه مانند مطالعه ی قبل، کارآمد بودن مهار کننده های انتخابی COX-2 (سلکسیب، سولینداک) با مهار

کننده ی غیرانتخابی COX (ایندومتاسین) در پیشگیری از زایمان زودرس برابری می کند علاوه بر آن مهار

کننده های انتخابی COX-2 از عوارض جنینی کمتری برخوردارند. این مطالعه نیز از جهت تاثیر مثبت سولینداک (سلکسیب) در پیشگیری از زایمان زودرس، با مطالعه ی ما هم راستا می باشد.

نرگس مسلمی زاده اثر سلکسیب و ایندومتاسین و سولفات منیزیم را در توقف زایمان زودرس بررسی کرد و به این نتیجه رسید که تاثیر سلکسیب و سولفات منیزیم در پیشگیری از زایمان زودرس یکسان بودند و هر دو از ایندومتاسین موثرتر بودند. در این مطالعه و مطالعه ای که پرمان انجام داده بود، اثر سلکسیب با سولفات منیزیم در پیشگیری از زایمان زودرس یکی بود. در مجموع طبق این مطالعات، سلکسیب علاوه بر کارآمدتر بودن در به تاخیر انداختن زایمان زودرس در مقایسه با ایندومتاسین عوارض جنینی کمتری هم دارد.

به دلیل این که مطالعه ما اضافه کردن سلکسیب به سولفات منیزیم بود این مطالعه از جهت تاثیر مثبت سلکسیب در به تاخیر انداختن زایمان زودرس با مطالعه ما هم راستا می باشد.

Khanprakob T یک کارآزمایی تصادفی شده کوچک (شامل ۹۸ زن) در بیمارستان khon kean در تایلند از سال ۲۰۱۲-۲۰۰۹ انجام داد و گروه رفکوکسیب را با گروه پلاسبو در پیشگیری از زایمان زودرس بررسی کرد. در این مطالعه استفاده از رفکوکسیب باعث افزایش خطر زایمان زودرس می شد ($RR=1.65$) و تفاوت آماری معنی داری بین رفکوکسیب و پلاسبو در پیشگیری از زایمان زودرس مشاهده نشد. ($P=0/47$) هیچ تفاوت آماری در موربیدیتی و مورتالیتی نوزادی یا پذیرش در NICU دیده نشد. گروه رفکوکسیب خطر PPRM را افزایش می داد، همچنین باعث الیگوهمیدرامینیوس و کاهش ادرار جنین می شد اما این تاثیرات باقطع درمان برگشت پذیر بودند. با توجه به این که سلکسیب نیز مانند رفکوکسیب مهارکننده ی انتخابی COX-2 می باشد و اثر آن مخالف اثر رفکوکسیب و موثر در پیشگیری از زایمان زودرس می باشد، این مطالعه مخالف مطالعه ی ما می باشد.

یکی از اشکالات مطالعه ما این است که باتوجه به محدودیت امکانات در این مرکز ما نتوانستیم عوارض طولانی مدت داروها را روی جنین و نوزاد بررسی کنیم در صورتی که این پیگیری می توانست مطالعات ما را کامل تر و بی نقص تر کند.

از نظر آماری اگر تعداد نمونه های ما بیشتر بود، به اطلاعات بهتری دست پیدا می کردیم.

نتیجه گیری:

درمجموع مطالعه ما نشان دادکه اضافه کردن سلکسیب به سولفات منیزیم موفقیت بیشتر و موثرتری در پیشگیری از پره ترم لیبر دارد. و به دلیل دوسوکور بودن نسبت به سایر مطالعات ازاعتبار بیشتری برخوردار است. سلکسیب داروی ارزان و ایمن وقابل دسترسی است و باتوجه به اینکه، در مطالعه ما اضافه کردن آن به سولفات منیزیم عوارض مادری بیشتری نداشت، با اطمینان بیشتری میتوان آنرا استفاده کرد.

پیشنهادات

در این مطالعه ما به موفقیت در اضافه کردن سلکسیب به سولفات منیزیم دست پیدا کردیم و برای افزایش

اعتبار هرچه بیشتر در این مطالعه، چنین پیشنهاد می کنیم که:

باتوجه به اینکه پره ترم لیبر باعث سندرم دیسترس تنفسی (RDS) و فلج مغزی (CP) و انتروکولیت نکروزان

(NEC) و رتینوپاتی نوزاد نارس (ROP) می شود و در مطالعات قبلی، پژوهشگران بررسی کرده اند که

سولفات منیزیم دارای تاثیر حمایت عصبی بر جنین است و از فلج مغزی (CP) جلوگیری می کند، همچنین از

سکلهای حاصل از خونریزی دور بطنی پیشگیری می کند و در واقع باعث کاهش خونریزی داخل مغزی

(ICH) می شود در آینده بررسی صورت بگیرد که بتواند اثر این داروها را در جلوگیری از اینگونه عوارض

جنینی بررسی کند.

قدردانی و تشکر

با تشکر و سپاس فراوان از استاد راهنمای عزیزم سرکار خانم دکتر لالوها که با عنایات و صبر و توجه خود باعث ارتقای کیفیت هرچه بیشتر پایان نامه شدند و در طول این ۴ سال با آموزش بی دریغشان ما را به ارتقای علمی و اخلاقی رساندند و با تشکر از استاد محترم و مدیر گروه محترم سرکار خانم دکتر دباغی که در طول این ۴ سال درس ایستادگی و شجاعت به ما آموختند و با آموزش های علمی شان روشنگر همیشگی راه ما خواهند شد. و با تشکر از همه ی اساتید محترم که راه را جهت رسیدن به آرمان های علمی ما هموار کردند و جهت ارتقاء علمی ما تمام ناملایمات را به دوش کشیدند و با تشکر از کلیه همکاران و بیماران در لیبر و پذیرش و درمانگاه که جهت گردآوری نمونه ها مرا یاری کردند.

1.Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. William obstetrics. 23rd ed. USA: McGraw Hill Companies; 2010. P. 804-831.

2.Katzung. B.G, Basic and Clinical Pharmacology, 12th Edition, United states, McGraw-Hill, 2012.

3. دکتر الهام نصیری پرمان، مقایسه اثر سلبرکس و سولفات منیزیم در پیشگیری از زایمان زودرس
4. نرگس مسلمی زاده، "مقایسه اثر سلکسیب و ایندوماسین با سولفات منیزیم در پیشگیری از زایمان زودرس"،
مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بهار ۱۳۹۱؛ ۴(۱): ۶۶-۵۷.

5.Stika CS, Gross GA, Leguizamon G, Gerber S, Levy R, Mathur A, "et al", A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor, Am J Obstet Gynecol 2002; 187:653-60. 22.Carlan S,

6. Carlan S, O'Brien W, O'Leary, "et al", Randomized comparative trial of indomethacin and sulindac for the treatment of refractory preterm labor, Obstet Gynecol 1992; 79:223.

7. Khanprakob T, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for preventing labour before full-term pregnancy, Published Online: October 17, 2012.